

氏名	市 川 智 継
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3563 号
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文題目	<i>In vivo</i> efficacy and toxicity of 5-fluorocytosine/ cytosine deaminase gene therapy for malignant gliomas mediated by adenovirus (悪性グリオーマに対するアデノウイルスベクターを用いた 5-fluorocytosine/ cytosine deaminase 遺伝子治療の効果 と毒性)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 阿部 康二 教授 田中 紀章

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Cytosine deaminase (CD) 遺伝子の導入と 5-fluorocytosine (5-FC) の投与は、悪性腫瘍に対する薬剤感受性遺伝子治療のひとつである。我々は悪性グリオーマに対し、アデノウイルスベクターを用いた CD 遺伝子導入と 5-FC の投与による遺伝子治療を実験的に行い、その治療効果と神経毒性について検討した。CD を持つアデノウイルスベクター (AdexCADC) の感染により、培養悪性グリオーマ細胞の 5-FC に対する薬剤感受性は著明に上昇した。ラット移植脳腫瘍の実験的治療では、MRI で腫瘍縮小効果を認め、生存期間は著明に延長した。この治療法の神経毒性の検討では、ラット正常脳基底核への AdexCADC 注入と 5-FC 投与により、壊死巣とその周囲にアポトーシスを認めた。以上の結果より、アデノウイルスベクターを用いた CD 遺伝子導入と 5-FC 投与は、脳腫瘍に対する有効な遺伝子療法になりうると考えられたが、正常脳組織に対する神経毒性も示され、今後更に検討が必要と考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はラット実験系悪性グリオーマに対してアデノウイルスベクターを用いた Cytosine deaminase (CD) 遺伝子導入と 5-fluorocytosine (5-FC) の投与による薬剤感受性遺伝子治療を行い、その治療効果と神経毒性について検討したものである。まず *in vitro* では培養悪性グリオーマ細胞の 5-FC に対する感受性は CD 遺伝子導入により著明に上昇した。またラット移植脳腫瘍の実験的治療では、MRI で腫瘍縮小効果を認め、生存期間も著明に延長した。しかしながらラット正常脳基底核への CD および 5-FC 同時投与により、壊死巣とその周辺にアポトーシスを認め、本治療法には正常組織に対する神経毒性があることも示唆された。

以上のように、本研究はアデノウイルスベクターによる CD 遺伝子導入と 5-FC の併用による遺伝子治療は、正常組織に対する神経毒性も示されたために今後腫瘍特異性を高める等のさらなる検討が必要と考えられたものの、基本的には脳腫瘍に対する有効な治療となりうることを示した点で重要な知見を得たものであり、意義のある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。